

阑尾生理功能及其与结直肠癌发生关系的研究进展

Progress in research on the physiological functions of the appendix and its relationship with the development of colorectal cancer

蒲 艳¹, 刘朱会², 刘卫辉^{1,2△}

PU Yan, LIU Zhu-hui, LIU Wei-hui

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610031; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)消化内科, 四川 成都 610031

【摘要】 阑尾曾被视为进化遗留的退化器官,即便切除也不会对人体造成影响。但近年来,研究表明阑尾是人体重要的免疫器官,其作为肠相关淋巴组织(GALT)核心部分,在肠道免疫与菌群稳态中发挥关键作用。阑尾富含淋巴滤泡,参与分泌型 IgA 的生成,其菌群特征及生物膜结构为肠道微生物提供“安全屋”,促进菌群恢复。临床研究发现阑尾切除术与复发性艰难梭菌肠炎、克罗恩病风险增加相关,但其可降低溃疡性结肠炎发病率,提示其参与调节免疫功能。关于阑尾与结直肠癌的关联,阑尾炎或阑尾切除可能通过削弱肠道免疫监视(如 IgA 分泌减少)及改变菌群结构(如具核梭杆菌富集、产短链脂肪酸菌减少)增加结直肠癌风险;阑尾疾病可能通过促进致癌菌增殖、激活炎症通路或干扰免疫微环境影响肿瘤发生发展。本文将对阑尾已知的功能进行阐述,以及探讨阑尾与结直肠癌发生发展的潜在关联。

【关键词】 阑尾;结直肠癌;肠道免疫;肠道菌群

【中图分类号】 R656.8;R735.7

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2026)05-0206-05

阑尾是从盲肠下端后内侧壁向外延伸的一条直径 0.5~0.6 cm 的细长蚓状器官,在回盲瓣下 2~3 cm 处开口于盲肠内面,一般在胚胎第 8 周时变得可见^[1]。在很长的一段时间里,阑尾被认为是随着人类进化而退化的器官,阑尾切除术也是急性阑尾炎最常规的治疗手段之一。但近年来越来越多的研究证明阑尾在人体中也发挥着重要的作用,它与众多疾病有着密不可分的关系。研究表明阑尾切除后溃疡型结肠炎的发病风险明显降低^[2],但复发性艰难梭菌肠炎、克罗恩病的发生风险却相对增加^[3,4]。除此之外它还与许多胃肠道以外的疾病有着相关性,比如帕金森病、急性心肌梗死等^[5,6]。根据 WHO 提供的数据,结直肠癌是世界上发病率第 3 位,死亡率第 2 位的恶性肿瘤^[7],在我国结直肠癌也是新发例数第 2,死亡例数第 5 的恶性肿瘤^[8]。阑尾与结直肠癌的发生发展是否相关目前还存有争议,尚无定论。本文将对阑尾已知的功能进行阐述以及对其与结直肠癌发生发展的潜在关联进行探讨。

1 阑尾是肠相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissues, GALT)的重要组成部分

GALT 是位于肠黏膜下的淋巴组织,人的 GALT 包括小肠派氏集合淋巴结、散在于整个肠道的独立淋巴滤泡、肠系膜淋巴结、阑尾以及散在的免疫细胞,阑尾是其中重要的组成部分,其淋巴组织在胚胎的第 14~16 周时开始发育^[9]。阑尾与其他消化管一样,自内向外分为黏膜、黏膜下层、肌层、浆膜

层,其固有层内含有大量的淋巴滤泡。阑尾的淋巴滤泡呈突向肠腔的圆顶形,肠腔面还附有丰富的 M 细胞,周围是 T 细胞带,中央为 B 细胞滤泡以及生发中心,含有丰富 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞细胞以及激活的 CD86⁺树突状细胞^[10];并且其产生的免疫细胞还能向其他免疫器官迁移。器官的结构与功能息息相关,阑尾的富淋巴结构说明其是重要的免疫器官。

在阑尾炎小鼠模型中,研究者们发现发炎的阑尾中的 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞以及 CD25⁺ FoxP3⁺ Treg 细胞都明显增加^[11]。而在给小鼠行阑尾切除术后,远端结肠的 Th17 募集因子 CCL20 的基因表达显著受到抑制,并且 Th17 分化、激活和细胞因子表达的相关基因组也显著下调^[12]。通过对阑尾炎手术患者的术后标本研究,人们发现炎症中的阑尾其先天性免疫和适应性免疫都会有所改变,在先天性免疫中,中性粒细胞、单核细胞、NK 细胞含量增加,抗菌肽(AMP)、人 β-防御素-2(hBD-2)、人 β-防御素-3(hBD-3)、α 防御素、NOD2、TLR-1、TLR-4、TLR-8,以及促炎因子 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8 和 IL-10 的表达水平上升;在适应性免疫中,T 细胞、B1 细胞、IgA 和 IgG 分泌型浆细胞的含量增加^[13,14]。而人体中阑尾炎症如何影响肠道其他部位的免疫功能,阑尾切除如何影响肠道免疫,还没有相关研究,动物研究数量也非常少,并且不够全面,不够有说服力及参考性。但从已有的研究来看,我们不得不承认阑尾是重要的免疫器官,并且在肠道免疫乃至全身免疫中发挥着重要的作用。

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目(编号:2021YFS0375)

△通讯作者

2 阑尾是大肠中 IgA 的主要产生部位

IgA 是人体中最丰富的免疫球蛋白,人类每天合成 IgA 的量大约为 66 mg/kg,比所有其他免疫球蛋白加在一起的总和还要多。虽然其在血液中的含量较低,但它是胃肠道和呼吸道等黏膜表面和分泌液中最主要的免疫球蛋白,称为分泌型 IgA (SIgA),在黏膜免疫中发挥着重要的作用。在肠道中 SIgA 的主要作用包括中和毒素和病毒,阻断细菌粘附或易位,清除黏膜表面冗余的大分子物质,以及肠腔内抗原的直接摄取。人类 IgA 有 IgA1 和 IgA2 两种亚类,其中 IgA2 还有 IgA2m(1) 和 IgA2m(2) 两个同种异型,肠黏膜表面的 SIgA 以 IgA2 二聚体为主,主要由肠相关淋巴组织中的浆细胞合成^[15]。哺乳类动物的系统发育和比较解剖学研究表明,灵长类动物、兔类动物、一些啮齿动物和有袋动物均有阑尾结构。其中兔子就是常用于阑尾研究的实验动物。新生兔在切除阑尾后,其小肠中的总 Ig 水平明显下降,尤其是总 IgA 水平下降最明显,小肠中总 IgA 分泌型浆细胞的数量也同时下降^[16]。相较于人类和兔子,小鼠就没有阑尾结构,但其也有类似的结构,被称为 caecal patch。小鼠的 caecal patch 被切除后,肠道里的 IgA 水平也会明显下降;大肠中 IgA 分泌型浆细胞的聚集明显减慢,而小肠中的 IgA 分泌型浆细胞却不受影响,并且相较于小肠派氏集合淋巴结,caecal patch 中的 CCR10 表达水平更高^[17,18]。有研究表明大肠中的 IgA 分泌型浆细胞仅由 CCR10 介导迁移而来^[19]。这提示大肠中的 IgA 分泌型浆细胞主要来源于 caecal patch。在人类中,阑尾的浆细胞主要以 IgA 和 IgG 分泌型浆细胞为主。阑尾炎症会导致阑尾中 IgA 分泌型浆细胞增加,阑尾切除术后血清中的 SIgA 水平也明显下降^[20]。这些均提示阑尾是肠道中 IgA 分泌型浆细胞产生的重要场所,并且可能是大肠中 IgA 分泌型浆细胞的主要产生部位,在黏膜免疫中扮演着重要的角色。

3 阑尾是肠道微生物的安全屋

生物膜是由微生物及微生物和宿主所产生的生物聚合物基质所构成,它们附着在食物残渣表面、黏液及宿主上皮上^[21]。Randal Bollinger 等从一名遗体捐赠者身上获得了新鲜的结肠,并对其进行冰冻和染色,他们发现无论是从细菌的密度来评估,还是从上皮表面生物膜的连续性来评估,阑尾中的生物膜都是最为丰富的,并且从阑尾到远端结肠生物膜呈逐渐下降的趋势^[22]。自然界中的生物膜大多时候都是具有致病性的,比如导致口腔、胃部感染,慢性肠道损伤以及结直肠癌。但同时肠道

生物膜也有助于健康肠道微生物群落的稳定和恢复,抵抗致病菌的定植,宿主肠道免疫的发育和成熟,食物消化和药物修饰,在维持肠道稳态中发挥重要的作用,与结直肠的其他部位相比,阑尾拥有更加丰富的生物膜,加之它隐蔽的解剖位置,让生活其中的细菌免于与食物残渣及粪便接触,并且免于被腹泻或肠道感染所影响,这都有助于各种原因导致的菌群失调后的肠道正常微生物群落的重建,所以阑尾也被认为是肠道微生物的安全屋。

作为结肠生物膜最为丰富的部位以及肠道微生物的天然避难所,阑尾有着丰富的菌群,在维持肠道的微生态稳定上发挥着重要的作用,当阑尾发生炎症或因某些原因切除时,势必会对肠道菌群产生影响。多项研究表明健康阑尾中细菌主要以厚壁菌门、拟杆菌门、梭杆菌门、变形菌门、放线菌门和软壁菌门为主,并且与粪便中的菌群有着显著的差异^[23,24]。虽然不确定阑尾菌群的改变与阑尾炎症孰因孰果,但阑尾发生炎症时,肠黏膜上的黏液层变薄,细菌更容易迁移、黏附和侵袭黏膜。阑尾的菌群会发生明显的改变。Caitriona 等对阑尾炎病人切除的阑尾分析发现,发炎的阑尾中菌群主要以厚壁菌门为主,其次分别为变形菌、拟杆菌、放线菌和梭杆菌,有趣的是他们还发现发炎的阑尾中有肠道里不常见的菌,比如来自口腔的病原体孪生球菌,微单胞菌属和梭杆菌,并且梭杆菌还与阑尾炎的严重程度有关^[24]。尽管关于阑尾炎症时菌群改变的研究数量有限,且因为人群与个体的差异,不同研究的结果也不尽相同,但梭杆菌,尤其是具核梭杆菌与阑尾炎症的相关性在多项研究中得到证实^[25,26]。与阑尾炎相比,阑尾切除术后肠菌如何变化的研究就要少得多。在西班牙的一项研究中,有 40 例接受减肥手术的患者,20 例在减重手术时同时预防性地切除了阑尾,另 20 例则保留了阑尾,与保留了阑尾的受试者相比,阑尾切除的受试者肠道菌群的丰富度和多样性都较低^[27]。中国一项研究发现,与对照组相比,阑尾切除组在阑尾切除后 2 年里肠道微生物的 α 多样性明显下降, β 多样性也有明显的不同,但随着时间的推移,阑尾切除对肠菌的影响逐渐得到恢复;值得一提的是他们还发现了阑尾切除对肠道真菌的影响,阑尾切除后肠道真菌的组成和多样性都有所下降,并且不像细菌那样随着时间的推移而逐渐恢复^[28]。

4 阑尾与结直肠癌发生发展的潜在关系

4.1 阑尾炎或阑尾切除术与结直肠癌

急性阑尾炎是急腹症最常见的原因之一,研究表明 40 岁以上急性阑尾炎患者患右侧结肠癌的风险相比一般人

群明显增加^[29],但这种短期风险的增加往往是因为肿瘤引发的炎症或者肿瘤的直接压迫导致了阑尾开口阻塞从而引发了急性阑尾炎,而不是急性阑尾炎促进了结直肠癌的发生^[30,31]。值得注意的是,这种关联可能源于肿瘤对阑尾解剖结构的机械性影响,例如右侧结肠肿瘤可能通过直接压迫阑尾根部或诱发局部炎症反应,导致阑尾腔梗阻和继发性炎症。然而,也有研究表明非手术治疗的阑尾炎患者 5 年之后结直肠癌的发生风险仍然较高,是未患过阑尾炎人群的 3~4 倍,研究者认为这可能与局部的慢性炎症及免疫反应有关^[32]。具体而言,慢性阑尾炎可能导致肠道黏膜屏障功能受损,持续释放促炎因子(如 IL-6、TNF- α),激活信号通路,促进细胞增殖和 DNA 损伤积累,从而增加癌变风险。此外,反复的炎症刺激可能改变阑尾及邻近结肠组织的免疫细胞浸润模式,进一步加剧局部微环境的促癌特性。

自 McVay 在 1964 年第一次提出阑尾切除与结直肠癌发生相关以来^[33]。阑尾切除是结直肠癌的危险因素这一观念被大家广泛认同^[34~36]。例如一项多中心队列研究显示,阑尾切除术后结直肠癌患者生存率显著降低^[37]。可能与其对肠道免疫功能的长期影响有关。阑尾作为肠道免疫的重要器官,其切除可能导致黏膜 IgA 分泌减少,削弱对病原体和致癌物质的清除能力,同时改变肠道菌群结构(如具核梭杆菌富集、产丁酸盐菌减少),从而促进肿瘤发生。然而,部分以欧洲国家为代表的研究则表明阑尾切除并不会增加结直肠癌的发生风险^[38,39]。这可能是因为虽然阑尾切除增加了结直肠癌的患病风险,但如同近年来一些发达国家结直肠癌发病率下降的原因一样,其相对健康的生活习惯(如高纤维饮食、低红肉摄入)、定期的肠镜筛查以及癌前病变的去除(如腺瘤切除术)降低了这种风险^[7]。此外,人群遗传背景差异(如免疫相关基因多态性)或手术时年龄(儿童期切除与成年后切除的影响不同)也可能导致研究结果的分歧,尽管如此,综合现有研究,我们仍认为阑尾切除与结直肠癌的发生有一定的相关性。阑尾切除不仅可能促进结直肠癌的发生,还可能影响其预后。刘改霞等对有阑尾切除史的 89 例和无阑尾切除史的 674 例结直肠癌患者进行回顾分析,发现阑尾切除是结直肠癌预后的独立危险因素(HR = 1.475, 95% CI: 1.030 ~ 2.114; $P = 0.034$)^[40]。这可能与术后肠道菌群失调导致的化疗耐药或免疫抑制微环境相关。

4.2 阑尾疾病通过削弱道免疫增加结直肠癌的发生风险 结直肠癌的发生与其他疾病一样是宿主、遗传和环境三种因素共同作用的结果。各种危险

因素会导致正常结直肠上皮基因突变,比如大家熟知的 APC、KRAS、BRAF 以及 MMR 相关基因突变,从而形成异常增生的上皮,导致结直肠癌的发生。正常情况下癌细胞会被免疫系统识别和清除,包括先天性免疫的 NK 细胞直接识别并杀伤癌细胞。巨噬细胞通过吞噬作用清除肿瘤碎片并提呈抗原、树突状细胞激活 T 细胞免疫应答、肥大细胞通过释放组胺和蛋白酶调节微环境, T 细胞通过释放 IFN- γ 等细胞因子或 Fas/FasL 介导的细胞毒作用杀伤癌细胞,以及 B 细胞通过产生肿瘤特异性 IgG 和 IgA 抗体中和致癌病原体或阻断肿瘤细胞信号传导。阑尾作为 GALT 的重要组成部分,在肠道免疫中发挥着重要的作用,不论是阑尾慢性炎症还是阑尾切除,都会对肠道免疫功能造成巨大的影响,虽然目前还不清楚肠道免疫具体会有哪些变化,但其监视功能很有可能因此下降,相应的对癌细胞的识别和杀伤作用也会减弱,从而导致结直肠癌发生的风险增加。

结直肠癌是 IgA 缺乏的合并症之一。瑞典的一项多中心研究显示, IgA 缺乏症的患者患胃肠道肿瘤的风险增加,其中就包括结直肠癌^[41]。Muthuswamy 等也发现结直肠癌组织中的 IgA 分泌型浆细胞明显低于正常组织^[42]。另一项研究还提到结直肠癌组织中 IgA 分泌型浆细胞的水平与患者预后有关,预后较好的患者 IgA 分泌型浆细胞的水平明显高于预后较差的患者^[43]。虽然目前还没有研究阐述 IgA 缺乏为什么会增加结直肠癌的发生风险增加,但根据 IgA 的功能,尤其是 SIgA 的功能来看, IgA 缺乏可能会导致肠道中毒素和有害的微生物清除能力下降,从而增加患病风险。阑尾作为大肠中 IgA 分泌型浆细胞的主要产生部位,切除后难免会对大肠中 IgA 分泌型浆细胞的数量以及肠道中 SIgA 的含量造成影响,从而促进结直肠癌的发生,影响结直肠癌的预后。

4.3 阑尾疾病通过改变肠道菌群促进结直肠癌的发生发展 肠道微生物在结直肠癌的发生发展中发挥着重要的作用,目前研究发现肠道微生物可以通过直接引起 DNA 损伤、产生有害代谢产物以及引发肠道炎症来促进结直肠癌的发生^[44]。肠道微生物的相关研究显示感染某些“有害菌”如:具核梭杆菌、pks+大肠杆菌、产肠毒素脆弱拟杆菌、艰难梭菌、粪肠球菌、溶血性链球菌、某些消化链球菌等会增加患结直肠癌的风险^[44,45]。而相应的在结直肠癌的患者中罗氏菌属、梭菌属、粪杆菌属、双歧杆菌属等“有益菌”也会减少。具核梭杆菌是口腔和消化道中常见的共生菌,在口腔及胃肠道疾病中发挥着重要的作用。它可以通过其凝集素 Fap2 结合到

表达 Gal-GalNAc 的结直肠癌肿瘤细胞上,通过其毒力因子 FadA 与上皮细胞钙粘蛋白结合激活 β -catenin 和 Wnt 通路,还可以通过 LPS 激活 TLR4 从而增加致癌 microRNA miR21 的表达,甚至还可以影响肿瘤微环境,促进结直肠癌的转移以及化疗耐药^[46]。如前文所述,阑尾炎会增加结直肠癌患病的风险,特别是阑尾癌与右半结肠癌^[47]。这很有可能是因为阑尾炎增加了阑尾及邻近结肠组织中的具核梭杆菌丰度,从而增加了结直肠癌的患病风险。有研究还提到阑尾炎时,阑尾中的细小单胞菌、卟啉单胞菌、消化链球菌、普雷沃氏菌等其他口腔致病菌也会增加^[24],而这些菌在结直肠癌患者中同样也是富集的^[48]。产 TcdB 毒素的艰难梭菌的长期定植可以促进结直肠癌的发生^[45]。而阑尾切除会增加艰难梭菌感染以及复发性艰难梭菌肠炎的风险^[3,36]。

阑尾切除也可能通过增加艰难梭菌的感染而促进结直肠癌的发生。并且阑尾切除后肠道菌群的多样性会下降,如罗氏菌属、粪杆菌属、巴氏杆菌属、丁酸杆菌属、丁酸单胞菌属等产短链脂肪酸的“有益菌”也会减少,而短链脂肪酸是结直肠癌的重要保护因素。综上,阑尾炎和阑尾切除可能会通过改变肠道菌群而增加结直肠癌的患病风险,促进结直肠癌的发生发展。

5 总结与展望

阑尾作为一个淋巴组织丰富的肠道免疫器官,作为肠道微生物的安全屋,在肠道稳态中发挥着重要的作用。虽然目前关于阑尾炎症和阑尾切除如何影响肠道免疫及肠道菌群研究相对较少,其中机制尚不清楚,阑尾疾病是否与结直肠癌的发生发展有关仍无定论,但现有研究提示,阑尾疾病可能通过削弱肠道免疫以及改变肠道菌群而影响结直肠癌的发生发展,我们不应该再将阑尾视作一个退化无用的器官,未来还需要更多更深入的相关研究让我们对阑尾的功能有一个更清晰的认识,例如可构建多维度框架进行研究,整合免疫学、微生物组学、临床医学等多学科交叉证据,聚焦于微生物组研究,关注阑尾切除与菌群失衡的因果关系,长期追踪阑尾切除术后患者肠道菌群变化,建立菌群失调时程模型,寻找促癌菌群演变的临界点;或是进行多组学整合与类器官模型研究,构建阑尾“免疫-微生物”数据库,整合单细胞测序、宏基因组、代谢组及临床数据,通过 AI 模型预测个体化结肠癌患病风险等等,以为临床决策提供更有力的依据。

【参考文献】

- [1] Schumpelick V, Dreuw B, Ophoff K, et al. Appendix and cecum. Embryology, anatomy, and surgical applications [J]. Surg Clin North Am, 2000, 80(1): 295-318.
- [2] Agrawal M, Allin KH, Mehndru S, et al. The appendix and ulcerative colitis - an unsolved connection [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(9): 615-624.
- [3] Sanders NL, Bollinger RR, Lee R, et al. Appendectomy and Clostridium difficile colitis: relationships revealed by clinical observations and immunology [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(34): 5607-5614.
- [4] Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses [J]. Gastroenterology, 2019, 157(3): 647-659.
- [5] Killinger BA, Madaj Z, Sikora JW, et al. The vermiform appendix impacts the risk of developing Parkinson's disease [J]. Sci Transl Med, 2018, 10(465): 5280.
- [6] Janszky I, Mukamal KJ, Dalman C, et al. Childhood appendectomy, tonsillectomy, and risk for premature acute myocardial infarction-a nationwide population-based cohort study [J]. European Heart Journal, 2011, 32(18): 2290-2296.
- [7] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [8] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chinese Medical Journal, 2021, 134(7): 783-791.
- [9] Nehra A, Gupta C, Palimar V, et al. Histomorphometric and developmental analysis of human fetal caecum and appendix with its embryological significance [J]. Surg Radiol Anat, 2024, 46(11): 1875-1883.
- [10] Spencer J, Finn T, Isaacson PG. Gut associated lymphoid tissue: a morphological and immunocytochemical study of the human appendix [J]. Gut, 1985, 26(7): 672-679.
- [11] Watson Ng WS, Hampartoumian T, Lloyd AR, et al. A murine model of appendicitis and the impact of inflammation on appendiceal lymphocyte constituents [J]. Clin Exp Immunol, 2007, 150(1): 169-178.
- [12] Cheluvappa R, Luo AS, Grimm MC. T helper type 17 pathway suppression by appendicitis and appendectomy protects against colitis [J]. Clin Exp Immunol, 2014, 175(2): 316-322.
- [13] Somekh E, Serour F, Gorenstein A, et al. Phenotypic pattern of B cells in the appendix: reduced intensity of CD19 expression [J]. Immunobiology, 2000, 201(3-4): 461-469.
- [14] Arlt A, Bharti R, Ilves I, et al. Characteristic changes in microbial community composition and expression of innate immune genes in acute appendicitis [J]. Innate Immunity, 2015, 21(1): 30-41.
- [15] Tejedor Vaquero S, Neuman H, Comerma L, et al. Immunomolecular and reactivity landscapes of gut IgA subclasses in homeostasis and inflammatory bowel disease [J]. J Exp Med, 2024, 221(12): e20230079.
- [16] Dasso JF, Howell MD. Neonatal appendectomy impairs mucosal immunity in rabbits [J]. Cellular Immunology, 1997, 182(1): 29-37.
- [17] Smith HF, Fisher RE, Everett ML, et al. Comparative anatomy

- and phylogenetic distribution of the mammalian cecal appendix [J]. *J Evol Biol*, 2009, 22(10): 1984-1999.
- [18] Li Y, Liu J, Liu G, et al. Murine appendectomy model of chronic colitis associated colorectal cancer by precise localization of caecal patch [J]. *Journal of Visualized Experiments*, 2019, 150:59921.
- [19] Hu S, Yang K, Yang J, et al. Critical roles of chemokine receptor CCR10 in regulating memory IgA responses in intestines [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(45): E1035-1044.
- [20] Andreu-Ballester JC, Pérez-Griera J, Ballester F, et al. Secretory immunoglobulin A (sIgA) deficiency in serum of patients with GALTectomy (appendectomy and tonsillectomy) [J]. *Clinical Immunology (Orlando, Fla)*, 2007, 123(3): 289-297.
- [21] Jandl B, Dighe S, Gasche C, et al. Intestinal biofilms: pathophysiological relevance, host defense, and therapeutic opportunities [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2024, 37(3): e0013323.
- [22] Randal Bollinger R, Barbas AS, Bush EL, et al. Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix [J]. *J Theor Biol*, 2007, 249(4): 826-831.
- [23] Antonsen J, Winther-Jensen M, Krogsbøll LT, et al. Non-culture-based studies of the appendiceal microbiota: a systematic review [J]. *Future Microbiol*, 2023, 18:205-216.
- [24] Guinane CM, Tadrous A, Fouhy F, et al. Microbial composition of human appendices from patients following appendectomy [J]. *mBio*, 2013, 4(1):366.
- [25] Aiyoshi T, Kakihara T, Watanabe E, et al. A comprehensive microbial analysis of pediatric patients with acute appendicitis [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2023, 56(4):695-704.
- [26] Hattori T, Yuasa N, Ikegami S, et al. Culture-based bacterial evaluation of the appendix lumen in patients with and without acute appendicitis [J]. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2019, 25(9): 708-713.
- [27] Sánchez-Alcoholado L, Fernández-García JC, Gutiérrez-Repiso C, et al. Incidental Prophylactic Appendectomy Is Associated with a Profound Microbial Dysbiosis in the Long-Term [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(4):609.
- [28] Cai S, Fan Y, Zhang B, et al. Appendectomy Is Associated With Alteration of Human Gut Bacterial and Fungal Communities [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 724980.
- [29] Steffes S, Kostev K, Schattenberg JM, et al. Elevated Colon Cancer Rates Linked to Prior Appendicitis: A Retrospective Cohort Study Based on Data from German General Practices [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(8):2342.
- [30] Zhang Y, Khil J, Feng X, et al. Risk of colorectal cancer and adenoma after an appendectomy: results from three large prospective cohort studies and meta-analysis [J]. *Cancer Causes Control*, 2024, 35(11):1457-1466.
- [31] Wu SC, Chen WT, Muo CH, et al. Appendicitis as an early manifestation of subsequent malignancy: an asian population study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122725.
- [32] Enblad M, Birgisson H, Ekbom A, et al. Increased incidence of bowel cancer after non-surgical treatment of appendicitis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(11): 2067-2075.
- [33] McVay JR. The appendix in relation to neoplastic disease [J]. *Cancer*, 1964, 17:929-937.
- [34] Viennet M, Tapia S, Cottenet J, et al. Increased risk of colon cancer after acute appendicitis: a nationwide, population-based study [J]. *EClinical Medicine*, 2023, 63:102196.
- [35] Zhao Y, Bai X, Ding Y, et al. Appendectomy, acute appendicitis, and gastrointestinal diseases: A Mendelian randomization study [J]. *Am J Surg*, 2025, 240:116107.
- [36] Lee S, Jang EJ, Jo J, et al. Long-term impacts of appendectomy associated with increased incidence of inflammatory bowel disease, infection, and colorectal cancer [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(8): 1643-1652.
- [37] Liu G, Hu C, Wei J, et al. The association of appendectomy with prognosis and tumor-associated macrophages in patients with colorectal cancer [J]. *IScience*, 2024, 27(9):110578.
- [38] La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, et al. History of selected diseases and the risk of colorectal cancer [J]. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 1991, 27(5): 582-586.
- [39] Rothwell JA, Mori N, Artaud F, et al. Colorectal cancer risk following appendectomy: a pooled analysis of three large prospective cohort studies [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(5): 486-489.
- [40] 刘改霞, 邱铨鹏, 任博博, 等. 阑尾切除改变肠道菌群对结直肠癌预后影响的临床研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(24): 1259-1265.
- [41] Ludvigsson JF, Neovius M, Ye W, et al. IgA deficiency and risk of cancer: a population-based matched cohort study [J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2015, 35(2): 182-188.
- [42] Muthuswamy RV, Sundström P, Börjesson L, et al. Impaired migration of IgA-secreting cells to colon adenocarcinomas [J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2013, 62(6): 989-997.
- [43] Zinovkin DA, Kose SY, Nadyrov EA, et al. Potential role of tumor-infiltrating T-, B-lymphocytes, tumor-associated macrophages and IgA-secreting plasma cells in long-term survival in the rectal adenocarcinoma patients [J]. *Life Sciences*, 2021, 286:120052.
- [44] González A, Fullaondo A, Odriozola I, et al. Microbiota and other detrimental metabolites in colorectal cancer [J]. *Adv Genet*, 2024, 112:309-365.
- [45] Drewes JL, Chen J, Markham NO, et al. Human Colon Cancer-Derived Clostridioides difficile Strains Drive Colonic Tumorigenesis in Mice [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(8):1873-1885.
- [46] Brennan CA, Garrett WS. *Fusobacterium nucleatum* - symbiont, opportunist and oncobacterium [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(3): 156-166.
- [47] Mima K, Nishihara R, Qian ZR, et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis [J]. *Gut*, 2016, 65(12): 1973-1980.
- [48] Flemer B, Warren RD, Barrett MP, et al. The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive [J]. *Gut*, 2018, 67(8): 1454-1463.

(收稿日期:2025-03-29;修回日期:2025-06-06)

(本文编辑:林 赞)